

Regione Lazio

DIREZIONE SALUTE ED INTEGRAZIONE SOCIOSANITARIA

Atti dirigenziali di Gestione

Determinazione 24 marzo 2021, n. G03197

"Protocollo di somministrazione e monitoraggio clinico farmaci a base di anticorpi monoclonali neutralizzanti in pazienti con infezione da SARS-CoV-2 e sintomatologia lieve-moderata non-ospedalizzati" - Annullamento e sostituzione del Protocollo regionale approvato con determinazione Regionale n. G03043 del 19 marzo 2021

OGGETTO: “Protocollo di somministrazione e monitoraggio clinico farmaci a base di anticorpi monoclonali neutralizzanti in pazienti con infezione da SARS-CoV-2 e sintomatologia lieve-moderata non-ospedalizzati” – Annullamento e sostituzione del Protocollo regionale approvato con determinazione Regionale n. G03043 del 19 marzo 2021

IL DIRETTORE REGIONALE SALUTE E INTEGRAZIONE SOCIOSANITARIA

Su proposta del Dirigente dell’Area Farmaci e Dispositivi;

VISTI

- il Regolamento Regionale del 16.04.2015 n. 3, recante le Modifiche al Regolamento Regionale 06.09.2002 n. 1 (Regolamento di organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta Regionale);
- la Deliberazione di Giunta Regionale n. 1044 del 30.12.2020 con la quale viene conferito l’incarico di Direttore della Direzione regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria al dott. Massimo Annicchiarico ai sensi del regolamento di organizzazione 6 settembre 2002, n. 1;

PRESO ATTO della Determinazione regionale n. G03043 del 19 marzo 2021 recante il “Protocollo di somministrazione e monitoraggio clinico farmaci a base di anticorpi monoclonali neutralizzanti in pazienti con infezione da SARS-CoV-2 e sintomatologia lieve-moderata non-ospedalizzati”;

PRESO ATTO delle indicazioni fornite dalle determinazioni dell’Agenzia Italiana del Farmaco;

CONSIDERATI alcuni approfondimenti pervenuti dai professionisti a seguito della pubblicazione della Determinazione regionale n. G03043 del 19 marzo 2021;

RITENUTO, pertanto, necessario, annullare e sostituire integralmente il “Protocollo di somministrazione e monitoraggio clinico farmaci a base di anticorpi monoclonali neutralizzanti in pazienti con infezione da SARS-CoV-2 e sintomatologia lieve-moderata non-ospedalizzati” ed i relativi allegati di cui alla Determinazione Regionale n. G03043 del 19 marzo 2021, con quello allegato al presente atto;

DETERMINA

per i motivi di cui in premessa che formano parte integrante e sostanziale del presente provvedimento:

- di annullare e sostituire integralmente il “Protocollo di somministrazione e monitoraggio clinico farmaci a base di anticorpi monoclonali neutralizzanti in pazienti con infezione da SARS-CoV-2 e sintomatologia lieve-moderata non-ospedalizzati” approvato con Determinazione regionale n. G03043 del 19 marzo 2021 con quello quivi allegato per farne parte integrante e sostanziale.

Il presente provvedimento sarà pubblicato sul B.U.R.L. e comunicato alle Aziende ed agli Enti interessati.

IL DIRETTORE
Massimo Annicchiarico



SALUTE LAZIO
SISTEMA SANITARIO
REGIONALE



REGIONE
LAZIO

**Protocollo di somministrazione e monitoraggio clinico farmaci a base di
anticorpi monoclonali neutralizzanti in pazienti con infezione
da SARS-CoV-2 e sintomatologia lieve-moderata non-ospedalizzati**

- revisione 1 del 23 marzo 2021 -

INTRODUZIONE

La gestione clinica e di sanità pubblica del COVID-19 si sta progressivamente ampliando, coinvolgendo oltre al setting assistenziale in regime di ricovero nei reparti per acuti e di terapia intensiva, quello della gestione domiciliare. La Regione Lazio sin dall'inizio ha identificato la gestione a domicilio del paziente asintomatico e paucisintomatico come momento privilegiato dei propri interventi sia in termini di salute pubblica che di gestione clinica.

La crescente disponibilità di farmaci, potenzialmente utili nella fase iniziale della infezione in pazienti paucisintomatici per COVID-19, è destinata a modificare la gestione a domicilio di tali pazienti, in una maggiore interazione tra ospedale e territorio, al fine di ridurre il tasso di progressione clinica della malattia, le necessità di ospedalizzazione e il sovraccarico assistenziale delle strutture ospedaliere.

Il Ministro della Salute, con il Decreto del 6 febbraio 2021 sulla "Autorizzazione alla temporanea distribuzione dei medicinali a base di anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID-19. (21A00788)" (GU n.32 del 8-2-2021), ha stabilito detta autorizzazione per i farmaci bamlanivimab (Eli Lilly) bamlanivimab/etesevimab (Eli Lilly) e casirivimab/imdevimab (Regeneron-Roche).

Si tratta di farmaci basati su anticorpi monoclonali neutralizzanti diretti contro la proteina Spike di SARS-CoV-2. Tali farmaci sono stati sperimentati in diversi trial di fase 1/2 e di fase 3. I dati degli studi pubblicati indicano l'assenza di beneficio nei pazienti ospedalizzati con fase avanzata di malattia, mentre l'utilizzo in contesti più precoci è stato associato a una *riduzione della carica virale* con evidenze preliminari di *riduzione del numero di ospedalizzazioni, visite e accessi in Pronto Soccorso*.

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) AIFA ha avviato immediatamente un'istruttoria finalizzata a valutare l'efficacia di tali farmaci e ha convocato le due aziende Eli Lilly e Regeneron/Roche con l'obiettivo di acquisire tutte le ulteriori evidenze disponibili in merito ai rispettivi farmaci.

La CTS di AIFA, nelle more del perfezionamento delle procedure finalizzate all'autorizzazione all'immissione in commercio, ha quindi formulato parere favorevole alla temporanea distribuzione di questi medicinali per il trattamento di COVID-19 (MAbs anti SARS-CoV-2), al momento ancora privi di una autorizzazione all'immissione in commercio nel territorio europeo e nazionale.

La CTS di AIFA ha inoltre definito i criteri per l'identificazione della popolazione target e ha richiamato l'attenzione sugli aspetti organizzativi legati al trattamento, evidenziando la durata dell'infusione endovenosa (60 minuti, seguiti da altri 60 minuti di osservazione) in *setting* che consentano una pronta ed appropriata gestione di eventuali reazioni avverse gravi. Tali farmaci sono soggetti a prescrizione specialistica. L'Agenzia italiana del farmaco istituisce un registro dedicato all'uso appropriato e al monitoraggio dell'impiego dei medicinali. I prescrittori verranno abilitati da parte dell'Area Farmaci e Dispositivi della Direzione Salute e Integrazione Socio-sanitaria.

Il presente documento rappresenta le linee di indirizzo per la prescrizione ed erogazione dei MAb anti SARS-CoV-2 nella Regione Lazio, sulla base delle attuali indicazioni e della normativa nazionale in materia.

1. POPOLAZIONE TARGET

La popolazione candidabile al trattamento è rappresentata unicamente da soggetti di età >12 anni, positivi per SARS-CoV-2, non ospedalizzati per COVID-19, non in ossigenoterapia per COVID-19, con sintomi di grado lieve-moderato di recente insorgenza preferibilmente entro le 72 ore (e comunque da non oltre 10 giorni) e presenza di almeno uno dei fattori di rischio (o almeno 2 se uno di essi è l'età >65 anni) di seguito elencati:

1. indice di massa corporea (BMI) ≥ 35
2. malattia renale cronica (soggetto cronicamente sottoposto a dialisi peritoneale o emodialisi)
3. diabete non controllato (HbA1c $\geq 9.0\%$ o 75 mmol/mol o con complicanze croniche)
4. immunodeficienze primitive o secondarie
5. età >65 anni
6. età ≥ 55 anni con:
 - malattie cardio-cerebrovascolari (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo) e/o
 - broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e/o altre malattie respiratorie croniche
7. età 12-17 anni con:
 - a. BMI $\geq 85^{\circ}$ percentile per età e genere
 - b. Anemia falciforme
 - c. Malattie cardiache congenite o acquisite
 - d. Malattia del neurosviluppo
 - e. Dipendenza da dispositivo tecnologico (p.es. soggetti con tracheotomia, gastrostomia, etc)
 - f. Asma, o altre malattie respiratorie che richiedono medicazioni giornaliere per il loro controllo.

Limitazioni all'uso dei MAb

I MAb anti SARS-CoV-2 non sono autorizzati per l'uso in pazienti:

1. che sono ricoverati in ospedale a causa di COVID-19, oppure
2. che necessitano di ossigenoterapia a causa di COVID-19, oppure
3. che richiedono un aumento del flusso di ossigeno di base a causa di COVID-19 in coloro che sono in ossigenoterapia cronica a causa di co-morbilità sottostanti non correlate a COVID-19.

2. GESTIONE CLINICA

Flusso della popolazione eleggibile dai punti di diagnosi ai Centri per la somministrazione monoclonali anti COVID-19

I pazienti candidabili al trattamento con MAb anti SARS-CoV-2, in accordo alla definizione del profilo di rischio, verranno individuati nei seguenti setting assistenziali:

1. Dipartimenti di Emergenza (DEA) e strutture di Pronto Soccorso della Regione. Sono pazienti che hanno effettuato accessi presso tali strutture per il sospetto di COVID-19, hanno ricevuto una diagnosi di malattia accertata con tampone molecolare o antigenico di terza generazione e possono essere rinviiati a domicilio in quanto non necessitano di ricovero ospedaliero né di ossigenoterapia, in considerazione di una sintomatologia lieve-moderata.
2. Gestione domiciliare. Sono pazienti che hanno ricevuto dal proprio Medico di Medicina Generale o altro specialista una diagnosi accertata di COVID 19 con tampone molecolare o antigenico di terza generazione di COVID-19 presso strutture point-of-care o direttamente a domicilio.

I pazienti individuati nei DEA/PS o a domicilio, devono essere inviati presso strutture ambulatoriali dedicate e autorizzate per la somministrazione dei MAb anti SARS-CoV-2. **Tali strutture (denominate Centri per somministrazione monoclonali anti-SARS-CoV-2) sono individuate presso ospedali sede di reparto COVID-19.**

I Centri per somministrazione monoclonali anti-SARS-CoV-2 sono individuate nelle seguenti Strutture:

- INMI Spallanzani
- Policlinico Tor Vergata
- Policlinico Umberto I
- AO Sant'Andrea
- Policlinico Agostino Gemelli
- Policlinico Campus Biomedico
- ASL RM4: Ospedale San Paolo di Civitavecchia
- ASL RM5: Ospedale Coniugi Bernardini, Palestrina
- ASL RM6: Nuovo Ospedale dei Castelli, Ariccia
- ASL Viterbo: Ospedale Belcolle, Viterbo
- ASL Rieti: Ospedale De Lellis, Rieti
- ASL Latina: Ospedale Santa Maria Goretti, Latina
- ASL Frosinone: Ospedale Spaziani, Frosinone

I Centri per la somministrazione devono avere un ambulatorio dedicato aperto almeno 8 ore al giorno, dotato di numero telefonico e-mail dedicati attraverso i quali i medici che intendono inviare i pazienti arruolabili al trattamento possano prendere accordi per l'invio. Numeri di telefono e e-mail dovranno essere tempestivamente comunicati alla Direzione Salute e Integrazione

Sociosanitaria all'indirizzo e-mail direttore.direzionesalute@regione.lazio.it al fine di darne ampia comunicazione agli interessati.

Procedure di identificazione, flussi, distribuzione, liste di prenotazioni verso i Centri per il trattamento con MABs anti SARS-CoV-2

Caso 1 - Paziente identificato in Pronto Soccorso:

L'assistito con diagnosi accertata di COVID-19 che sia considerato eleggibile al trattamento con anticorpi monoclonali verrà inviato al Centro per somministrazione monoclonali anti-SARS-CoV-2 più vicino. Il centro sarà contattato dal medico di PS, telefonicamente e tramite invio via mail del modulo regionale COVID 19+ MAB (Allegato 1) compilato in tutte le parti, attestante la prima valutazione di eventuale eleggibilità al trattamento.

Presso il Centro sarà effettuata la valutazione clinica, redatta la scheda di eleggibilità AIFA disponibile sul sito (https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1332394/Scheda_Registro_mAbs_COVID19_10.03.2021.zip), somministrata la terapia - compatibilmente con il numero di dosi disponibile presso il centro - ed effettuata l'osservazione post-somministrazione.

Caso 2 - Paziente identificato a Domicilio:

L'assistito con diagnosi accertata di COVID-19 che sia considerato eleggibile al trattamento con anticorpi monoclonali verrà inviato dal medico che ha posto la diagnosi e che ritiene che il paziente sia eleggibile al trattamento al Centro per somministrazione monoclonali anti-SARS-CoV-2 più vicino previo contatto telefonico e invio via e-mail del modulo regionale COVID 19+ MAB (Allegato 2) compilato in tutte le parti, attestante la prima valutazione di eventuale eleggibilità al trattamento.

Presso il Centro sarà effettuata la valutazione clinica, redatta la scheda di eleggibilità AIFA disponibile sul sito (https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1332394/Scheda_Registro_mAbs_COVID19_10.03.2021.zip), somministrata la terapia - compatibilmente con il numero di dosi disponibile presso il centro - ed effettuata l'osservazione post-somministrazione.

Trattandosi di assistiti pauci-sintomatici ancorché positivi all'infezione, gli stessi possono recarsi nel luogo indicato con mezzo proprio purché adeguatamente protetti con dispositivi di protezione individuale mantenendo le distanze previste al fine della massima precauzione. Nei casi in cui l'assistito non sia autonomo il Distretto competente per territorio dovrà farsi carico dell'organizzazione del trasporto.

La Gestione e l'accesso ai Farmaci sarà definito sulla base delle reali disponibilità

Procedure da eseguire prima della somministrazione dei farmaci

All'interno del Centro per la somministrazione monoclonali anti-COVID19, prima della somministrazione dei MABs anti SARS-CoV-2, i pazienti selezionati vanno sottoposti alle seguenti procedure cliniche da parte del personale di assistenza:

1. Raccolta anamnesi clinica e verifica presenza dei fattori di rischio di progressione
2. Rilevazione peso e altezza e calcolo BMI
3. Rilevazione TC, pressione arteriosa e parametri virali
4. Visita medica
5. Misurazione della saturazione di O₂ mediante pulsossimetro

Somministrazione farmaci basati su MAb anti SARS-CoV-2

MAbs anti SARS-CoV-2 utilizzabili

Al momento il piano di erogazione definito dal Ministero della Salute con il Decreto del 6 febbraio 2021 nella "Autorizzazione alla temporanea distribuzione dei medicinali a base di anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID-19. (21A00788)" (GU n.32 del 8-2-2021), riguarda i farmaci bamlanivimab (Eli Lilly), bamlanivimab/etesevimab (Eli Lilly) e casirivimab/imdevimab (Regeneron-Roche).

Il dosaggio negli adulti e nei pazienti pediatrici (12 anni di età e oltre che pesano almeno 40 kg) dei diversi MAb anti SARS-CoV-2 è il seguente:

1. Bamlanivimab 700 mg somministrato in singola infusione endovenosa della durata di almeno 60 minuti
2. Bamlanivimab 700 mg insieme a etesevimab 1.400 mg, somministrati in singola infusione endovenosa della durata di almeno 60 minuti
3. Casirivimab 1.200 insieme a imdevimab 1.200 mg, somministrati in singola infusione endovenosa della durata di almeno 60 minuti.

Preparazione dei farmaci

Bamlanivimab/etesevimab e casirivimab/imdevimab soluzione per infusione devono essere preparati da un operatore sanitario qualificato utilizzando una tecnica sterile.

Somministrazione dei farmaci

La soluzione per infusione di bamlanivimab ed etesevimab e di casirivimab e imdevimab deve essere somministrata da un operatore sanitario qualificato.

La durata dell'infusione di bamlanivimab ed etesevimab e di casirivimab e imdevimab è di 1 ora.

Monitorare clinicamente i pazienti durante la somministrazione e osservare i pazienti per almeno 1 ora dopo il completamento dell'infusione.

Esiste un potenziale di gravi reazioni di ipersensibilità, inclusa l'anafilassi, con la somministrazione di bamlanivimab/etesevimab o casirivimab/imdevimab. Se si verificano segni o sintomi di una reazione di ipersensibilità clinicamente significativa o anafilassi, interrompere immediatamente la somministrazione e iniziare i farmaci appropriati e/o le cure di supporto.

Ogni reazione avversa va segnalata dal medico che raccoglie tale dato clinico sulla piattaforma online <https://www.vigifarmaco.it>

Follow-up programmato dei pazienti successivamente alla somministrazione

I pazienti che hanno ricevuto i MAb anti SARS-CoV-2 rimangono in carico al centro somministratore che li monitorerà nel mese successivo alla somministrazione attraverso un contatto a distanza (per es. per via telefonica) al fine di valutare gli esiti della terapia per la successiva chiusura del Registro Aifa

Gestione dei pazienti con fallimento clinico alla terapia con MAb anti SARS-CoV-2

Viene definito fallimento clinico alla terapia con MAb anti SARS-CoV-2 la presenza, entro 4 settimane dalla somministrazione, di:

1. Progressione clinica verso una COVID-19 severa (definizione MEWS/WHO), con necessità di ossigenazione;
2. Ospedalizzazione per quadro clinico compatibile con la malattia;

3. IDENTIFICAZIONE E CARATTERISTICHE DI SPAZI E AMBIENTI DELLA STRUTTURA DI EROGAZIONE

In considerazione della contagiosità dei pazienti con COVID-19 non-ospedalizzati che accedono al protocollo di somministrazione di MAb anti SARS-CoV-2, devono essere identificati spazi e locali separati da quelli dedicati ad altre attività assistenziali, con percorsi separati e protetti in sicurezza per l'accesso dei pazienti alle strutture di somministrazione.

4. PROTEZIONE DEGLI OPERATORI

All'interno dell'area contaminata, gli operatori devono indossare i seguenti dispositivi di protezione individuali (DPI):

- Guanti monouso
- Camice idrorepellente o tuta (o camice TNT se non disponibile camice idrorepellente e tuta)
- filtranti FFP2/FFP3 o altro filtrante respiratorio di pari efficienza
- occhiali di protezione o visiera

Le procedure di vestizione e svestizione e sanificazione DPI e ambiente dovranno avvenire secondo le procedure vigenti.

5. ASPETTI AMMINISTRATIVI

Modalità di erogazione delle procedure assistenziali

La somministrazione di MAb anti SARS-CoV-2 avviene mediante ricorso alla prestazione ambulatoriale con codice CUR 99.14.1 (Somministrazione di immunoglobuline endovena). L'esenzione dalla partecipazione al costo avviene mediante applicazione del codice di esenzione 5G1.

Flussi informativi

Compilazione del registro di monitoraggio AIFA,

Bibliografia essenziale

1. Ministero della Salute. Decreto del 6 febbraio 2021 sulla "Autorizzazione alla temporanea distribuzione dei medicinali a base di anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID-19. (21A00788)" <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2021/02/08/21A00788/SG>
2. Parere CTS AIFA su anticorpi monoclonali anti-COVID-19. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289678/parere_cts_monoclonali_04.02.2021.pdf/68737075-6f07-2a43-7f94-0bc55f2e38f1
3. Food and Drug Administration. Bamlanivimab and Etesevimab EUA Letter of Authorization. <https://www.fda.gov/media/145801/download>
4. Food and Drug Administration. Bamlanivimab and Etesevimab EUA FAQ sheet. <https://www.fda.gov/media/143603/download>
5. Food and Drug Administration. Casirivimab and Imdevimab EUA Letter of Authorization. <https://www.fda.gov/media/143891/download>
6. Food and Drug Administration. Casirivimab and Imdevimab EUA FAQ sheet. <https://www.fda.gov/media/143892/download>



ALLEGATO 1
rev. 1 del 23 marzo 2020

Anticorpi Monoclonali per SARS-CoV-2 + PS-DEA

PS-DEA: _____

Assistito _____ Data di nascita _____

Codice Fiscale _____ ASL appartenenza _____

Residenza: _____

Recapito tel. paziente o caregiver: _____

Recapito e-mail paziente o caregiver: _____

**Sintomi di grado lieve-moderato di recente insorgenza preferibilmente entro le 72 ore
 (e comunque da non oltre 10 giorni)**

- Data dell'ultimo Tampone Molecolare /Antigenico III generazione _____ Esito ☐ Positivo
- Ha eseguito Vaccino anti SARS-CoV-2 ☐ no ☐ sì, in data _____
- Ha una gravidanza in corso accertata o presunta ☐ no ☐ sì

1. età 12-17 anni con:

- ☐ BMI $\geq 85^{\circ}$ percentile per età e genere
- ☐ Anemia falciforme
- ☐ Malattie cardiache congenite o acquisite
- ☐ Malattia del neurosviluppo
- ☐ Dipendenza da dispositivo tecnologico (p.es. soggetti con tracheotomia, gastrostomia, etc)
- ☐ Asma, o altre malattie respiratorie che richiedono medicazioni giornaliere per il loro controllo.

2. età ≥ 18 anni con

- ☐ indice di massa corporea (BMI) ≥ 35
- ☐ malattia renale cronica in dialisi peritoneale o emodialisi
- ☐ diabete non controllato (Hba1c $\geq 9\%$) o con complicanze croniche
- ☐ immunodeficienze primitive
- ☐ immunodeficienza secondaria
- ☐ malattie cardio-cerebrovascolari (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo) **con età ≥ 55 anni**
- ☐ broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e/o altre malattie respiratorie croniche **con età ≥ 55 anni**

Si segnala il Paziente al Centro per somministrazione monoclonali anti-SARS-CoV-2

Medico richiedente _____ Data _____

Timbro e Firma _____



ALLEGATO 2
rev. 1 del 23 marzo 2020

Anticorpi Monoclonali per SARS-CoV-2 + MMG/USCAR

Assistito _____ Data di nascita _____
 Codice Fiscale _____ ASL appartenenza _____
 Residenza: _____
 Recapito tel. paziente o caregiver: _____
 Recapito e-mail paziente o caregiver: _____

**Sintomi di grado lieve-moderato di recente insorgenza preferibilmente entro le 72 ore
 (e comunque da non oltre 10 giorni)**

- Data dell'ultimo Tampone Molecolare /Antigenico III generazione _____ Esito ☐ Positivo
- Ha eseguito Vaccino anti SARS-CoV-2 ☐ no ☐ sì, in data _____
- Ha una gravidanza in corso accertata o presunta ☐ no ☐ sì

1. età 12-17 anni con:

- ☐ BMI $\geq 85^{\circ}$ percentile per età e genere
- ☐ Anemia falciforme
- ☐ Malattie cardiache congenite o acquisite
- ☐ Malattia del neurosviluppo
- ☐ Dipendenza da dispositivo tecnologico (p.es. soggetti con tracheotomia, gastrostomia, etc)
- ☐ Asma, o altre malattie respiratorie che richiedono medicazioni giornaliere per il loro controllo.

2. età ≥ 18 anni con

- ☐ indice di massa corporea (BMI) ≥ 35
- ☐ malattia renale cronica in dialisi peritoneale o emodialisi
- ☐ diabete non controllato (HbA1c $\geq 9\%$) o con complicanze croniche
- ☐ immunodeficienze primitive
- ☐ immunodeficienza secondaria
- ☐ malattie cardio-cerebrovascolari (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo) con età ≥ 55 anni
- ☐ broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e/o altre malattie respiratorie croniche con età ≥ 55 anni

Si segnala il Paziente al Centro per somministrazione monoclonali anti-SARS-CoV-2

☐ MMG ☐ USCAR

Medico richiedente _____ Data _____

Timbro e Firma _____